

0006120773 - Drawing available

WPI ACC NO: 1992-361902/

XRAM Acc No: C1992-160732

Pharmaceutical compsn. for treating asthma - contains substd. isoquinoline sulphonamide deriv. for improved bronchospasm inhibiting activity

Patent Assignee: ASAHI CHEM IND CO LTD (ASAHI)

Inventor: ASANO T; KAJIWARA A

Patent Family (2 patents, 1 countries)

Patent	Application					
Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
JP 4264030	A	19920918	JP 199124839	A	19910219	199244 B
JP 3408546	B2	20030519	JP 199124839	A	19910219	200335 E

Priority Applications (no., kind, date): JP 199124839 A 19910219

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
JP 4264030	A	JA	8	0	
JP 3408546	B2	JA	8		Previously issued patent JP 04264030

Alerting Abstract JP A

Pharmaceutical contains as effective ingredient substd. isoquinoline sulphonamide deriv. of formula (I) or its acid-addn. salt.

R1 is H, Cl or OH, when R1 is H, A is 2-6C alkylene opt. substd. at its C-bound H with 1-10C alkyl, aryl or aralkyl, R2 is H, R3 is H opt. branched 1-6C aralkyl, aryl or aralkyl, R4 is H or opt. branched 1-6C alkyl, aryl, aralkyl, benzoyl, cinnamyl, cinnamoyl, furoyl or gp. (i), (R5 is opt. branched lower 1-6C alkyl or gp. (ii)). R6 and R7 are H or R6 and R7 form 2-4C alkylene. Alternatively, when R1 is H, R2 and R3 form up to 4C alkylene opt. substd. with 1-10C alkyl, phenyl or benzyl and R3 and R4 are bonded opt. through oxygen atom to form heterocyclic gp. with the N atom. When R1 is Cl or OH, A is 2-6C alkylene opt. substd. with 1-6C alkyl at its carbon-bound H, R2 and R3 are H, opt. branched 1-6C alkyl or form ethylene opt. substd. at its carbon-bound H with 1-6C alkyl carbons or trimethylene, R4 is H, 1-6C alkyl or amidino gp. N-(2-guanidinoethyl)-5-isoquinoline sulphonamide is excluded.

Examples of (I) are 1-(5-isoquinolinesulphonyl) homopiperidine, 1-(5-isoquinolinsulphonyl)-2-methylhomopiperidine and 1-(5-isoquinolinsulphonyl)-3-ethylhomopiperidine etc.

USE/ADVANTAGE - (I) is useful for treatment of asthma. This use is novel compared to the conventional use as vasodilator, antihypertensive agent and antithrombotic agent.

USE/ADVANTAGE - .D

Title Terms/Index Terms/Additional Words: PHARMACEUTICAL; COMPOSITION; TREAT; ASTHMA; CONTAIN; SUBSTITUTE; ISOQUINOLINE; SULPHONAMIDE; DERIVATIVE; IMPROVE; BRONCHO; SPASM; INHIBIT; ACTIVE

Class Codes

International Classification (Main): A61K-031/47, A61K-031/55

(Additional/Secondary): A61K-031/495, A61P-011/06, C07D-217/02, C07D-217/22, C07D-217/24, C07D-401/12, C07D-405/12, C07D-413/12

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D03; B12-D02; B12-K02

Best Available Copy

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-264030

(43)公開日 平成4年(1992)9月18日

(51)Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	ACF	7252-4C		
31/495		7252-4C		
31/55		7252-4C		
C 0 7 D 217/02		6701-4C		
217/22		6701-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全8頁) 最終頁に統く

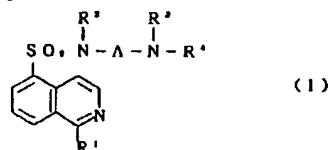
(21)出願番号	特願平3-24839	(71)出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22)出願日	平成3年(1991)2月19日	(72)発明者	浅野 敏雄 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成 工業株式会社内
		(72)発明者	梶原 明朗 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成 工業株式会社内

(54)【発明の名称】抗喘息剤

(57)【要約】

【構成】式(I)で示される置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする抗喘息剤を提供する。

【化1】



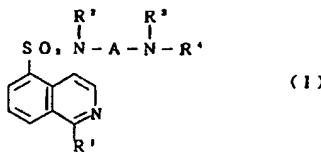
【効果】本発明の置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする抗喘息剤は、強い気管拡張作用を示し、喘息病の治療および予防に抗喘息剤として有用である。

1

## 【特許請求の範囲】

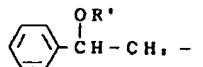
## 【請求項1】 一般式(1)

## 【化1】

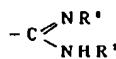


(式中、R<sup>1</sup>は水素、塩素または水酸基を表し、R<sup>1</sup>が水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、またはアラルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R<sup>2</sup>は水素原子、R<sup>3</sup>は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、R<sup>4</sup>は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、

## 【化2】



(式中R'は炭素数1ないし6個の直鎖または枝分れした低級アルキル基)、



(式中R'、R'は水素原子もしくは互に直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)

あるいは、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいは、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する空素原子とともに複素環を形成する基を表す。R<sup>1</sup>が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミジノ基を表す。但しN-(2-グアニジノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミドを除く。)で示される置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする抗喘息剤。

2

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗喘息剤に関するものである。特には、以下に記す一般式(1)で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする抗喘息剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、喘息等の治療剤として、例えばテオフィリン製剤等多くの抗喘息性を有する薬剤が報告されているが未だ画期的なものは見出されていない。また、一般式(1)で示される化合物が、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用を示し、血管拡張薬、脳循環改善剤、狭心症治療薬、血圧降下剤、脳心血管系の血栓症の予防および治療、脳機能改善等において有効な物質であることは既に公知である(例えば特開昭57-156463号、57-200366号、58-121278号、58-121279号、59-93054号、60-81168号、61-152658号、61-227581号、特開平2-256617号など参照)。

## 【0003】

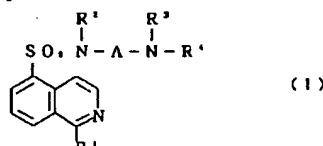
【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、気管拡張作用にすぐれた抗喘息剤を提供することを目的とするものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、一般式(1)で示される化合物について研究を重ねた結果、該化合物が上記血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用、脳機能改善作用など従来知られている作用からではなく予期できない抗喘息効果を有していることを見出し、本発明を完成了。すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする抗喘息剤を提供するものである。

## 【0005】

## 【化3】

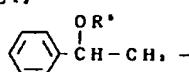


【0006】 (式中、R<sup>1</sup>は水素、塩素または水酸基を表し、R<sup>1</sup>が水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、またはアラルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R<sup>2</sup>は水素原子、R<sup>3</sup>は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、R<sup>4</sup>は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、

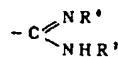
3

基、またはベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、  
〔0007〕

〔化4〕



(式中R'は炭素数1ないし6個の直鎖または枝分れした低級アルキル基)、



(式中R'、R'は水素原子もしくは互に直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)

〔0008〕あるいは、R'、R'は互に直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいは、R'、R'は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する空素原子とともに複素環を形成する基を表す。R'が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R'、R'は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、または互に直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R'は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミジノ基を表す。但しN-(2-グアニジノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミドを除く。)本発明において、一般式(1)で示される具体的な化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。

- (1) 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピベラジン
- (2) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルホモピベラジン
- (3) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルホモピベラジン
- (4) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-メチルホモピベラジン
- (5) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2,3-ジメチルホモピベラジン
- (6) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3,3-ジメチルホモピベラジン
- (7) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-エチルホモピベラジン
- (8) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-ブロピルホモピベラジン
- (9) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イ

ソブチルホモピベラジン

(10) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-フェニルホモピベラジン

(11) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-ベンジルホモピベラジン

(12) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-エチルホモピベラジン

(13) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ブロピルホモピベラジン

10 (14) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ブチルホモピベラジン

(15) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンチルホモピベラジン

(16) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ヘキシルホモピベラジン

(17) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-フェニルホモピベラジン

(18) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンジルホモピベラジン

20 (19) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-メチルホモピベラジン

(20) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-エチルホモピベラジン

(21) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ブロピルホモピベラジン

(22) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ブチルホモピベラジン

(23) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ヘキシルホモピベラジン

30 (24) N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(25) N-(4-アミノブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(26) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(27) N-(2-アミノ-1-メチルベンチル)-1-クロル-5-イソキノリン

(28) N-(3-アミノ-2-メチルブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

40 (29) N-(3-ジ-n-ブチルアミノプロピル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(30) N-(N-シクロヘキシル-4-メチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(31) N-(2-グアニジノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(32) N-(4-グアニジノブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(33) N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

5

(3 4) N- (1-グアニジノメチルベンチル) - 1 -  
クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(3 5) N- (2-グアニジノ-3-メチルブチル) -  
1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(3 6) N- (3-グアニジノ-2-メチルプロピル)  
- 1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(3 7) N- (4-グアニジノ-3-メチルブチル) -  
1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(3 8) 2-メチル-4- (1-クロル-5-イソキノ  
リンスルホニル) ピペラジン  
(3 9) 2-エチル-4- (1-クロル-5-イソキノ  
リンスルホニル) ピペラジン  
(4 0) 2-イソブチル-4- (1-クロル-5-イソ  
キノリンスルホニル) ピペラジン  
(4 1) 2, 5-ジメチル-4- (1-クロル-5-イ  
ソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(4 2) 1-メチル-4- (1-クロル-5-イソキ  
ノリンスルホニル) ピペラジン  
(4 3) 1-アミジノ-4- (1-クロル-5-イソキ  
ノリンスルホニル) ピペラジン  
(4 4) 1-アミジノ-4- (1-クロル-5-イソキ  
ノリンスルホニル) ホモピペラジン  
(4 5) 1-アミジノ-3-メチル-4- (1-クロル  
-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(4 6) 1-アミジノ-2, 5-ジメチル-4- (1-  
クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(4 7) N- (2-アミノエチル) - 1-ヒドロキ  
シ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(4 8) N- (4-アミノブチル) - 1-ヒドロキ  
シ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(4 9) N- (2-アミノ-1-メチルエチル) - 1-  
ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(5 0) N- (2-アミノ-1-メチルヘプチル) - 1  
-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(5 1) N- (3-アミノ-2-メチルブチル) - 1-  
ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(5 2) N- [3- (N, N-ジブチルアミノ) プロ  
ピル] - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンア  
ミド  
(5 3) N- [2- (N-シクロヘキシル-N-メチル  
アミノエチル) - 1-ヒドロキシ-5-イソキノリン  
スルホンアミド  
(5 4) N- (2-グアニジノエチル) - 1-ヒドロキ  
シ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(5 5) N- (4-グアニジノブチル) - 1-ヒドロキ  
シ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(5 6) N- (2-グアニジノ-1-メチルエチル) -  
1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(5 7) N- (1-グアニジノメチルベンチル) - 1-  
ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

6

(5 8) N- (2-グアニジノ-3-メチルブチル) -  
1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(5 9) N- (3-グアニジノ-2-メチルプロピル)  
- 1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(6 0) N- (4-グアニジノ-3-メチルブチル) -  
1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(6 1) 2-メチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソ  
キノリンスルホニル) ピペラジン  
(6 2) 2-エチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イソ  
キノリンスルホニル) ピペラジン  
(6 3) 2-イソブチル-4- (1-ヒドロキシ-5-  
イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(6 4) 2, 5-ジメチル-4- (1-ヒドロキシ-5  
-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(6 5) 1-メチル-4- (1-ヒドロキシ-5-イ  
ソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(6 6) 1-アミジノ-4- (1-ヒドロキシ-5-イ  
ソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(6 7) 1-アミジノ-4- (1-ヒドロキシ-5-イ  
ソキノリンスルホニル) ホモピペラジン  
(6 8) 1-アミジン-3-メチル-4- (1-ヒドロ  
キシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(6 9) 1-アミジノ-2, 5-ジメチル-4- (1-  
ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
(7 0) N- (2-メチルアミノエチル) - 1-クロ  
ル-5-イソキノリンズルホンアミド  
(7 1) N- (2-エチルアミノエチル) - 1-クロ  
ル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(7 2) N- (2-ブロピルアミノエチル) - 1-クロ  
ル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(7 3) N- (2-ブチルアミノエチル) - 1-クロ  
ル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(7 4) N- (2-ヘキシルアミノエチル) - 1-クロ  
ル-5-イソキノリンスルホンアミド  
(7 5) 1- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニ  
ル) ピペラジン  
(7 6) 1- (1-クロル-5-イソキノリンスルホニ  
ル) ホモピペラジン  
(7 7) N- (2-メチルアミノエチル) - 1-ヒド  
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(7 8) N- (2-エチルアミノエチル) - 1-ヒド  
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(7 9) N- (2-ブロピルアミノエチル) - 1-ヒド  
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(8 0) N- (2-ブチルアミノエチル) - 1-ヒド  
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(8 1) N- (2-ヘキシルアミノエチル) - 1-ヒド  
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド  
(8 2) 1- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスル  
ホニル) ピペラジン

(8 3) 1- (1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ホモビペラジン  
 (8 4) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -4-メチルビペラジン  
 (8 5) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -4-n-ヘキシリビペラジン  
 (8 6) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -4-シンナミルビペラジン  
 (8 7) 1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
 (8 8) N- (2-アミノエチル) -5-イソキノリンスルホンアミド  
 (8 9) N- (4-アミノブチル) -5-イソキノリンスルホンアミド  
 (9 0) N- (3-ジ-n-ブチルアミノプロピル) -5-イソキノリンスルホンアミド  
 (9 1) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -3-メチルビペラジン  
 (9 2) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -3-イソブチルビペラジン  
 (9 3) 1- (5-イソキノリンスルホニル) -2, 5-ジメチルビペラジン  
 (9 4) N- (3-グアニジノ-2-フェニルプロピル) -5-イソキノリンスルホンアミド  
 (9 5) N- (6-グアニジノ-1-メチルヘプチル) -5-イソキノリンスルホンアミド  
 (9 6) 2- [2- (5-イソキノリンスルホニル) エチルアミノ] -2-イミダゾリン  
 (9 7) 2-アミジノ-1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
 (9 8) 4-アミジノ-2, 5-ジメチル-1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
 (9 9) 4-アミジノ-1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモビペラジン  
 (1 0 0) 4- (N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルアミジノ) -1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
 (1 0 1) 4-アミジノ-3-ブチル-1- (5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン  
 (1 0 2) 4-ヘキシリ-1- (5-イソキノリンスルホニル) エチレンジアミン  
 (1 0 3) N- (4-グアニジノブチル) -5-イソキノリンスルホンアミド

また、前記一般式(1)で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

【0009】本発明の一般式(1)で示される化合物は、公知の方法、例えば、特開昭57-156463 50

号、57-200366号、58-121278号、58-121279号、59-93054号、60-81168号、61-152658号、61-227581号等に記載されている方法により合成することができる。一般式(1)に示される化合物またはその酸付加塩を抗喘息剤として用いる場合、単独または薬剤として許容される者と複合して投与される。その組成は、投与経路や投与計画等によって決定される。

【0010】投与量は患者の年令、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等により決定される。治療量は一般に、非経口投与で0.01~20mg/Kg・日、経口投与で0.02~40mg/Kg・日である。一般式(1)で示される化合物を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また非経口投与の場合、液体の殺菌した状態の形態で用いられる。上述の様な形態で用いられる場合、固体または液体の毒性のない製剤の組合が組成に含まれうる。

【0011】固体組合の例としては、通常ゼラチンタイプのカプセルが用いられる、また、有効成分を補助薬とともに、あるいはそれなしに錠剤化、顆粒化、粉末包装される。これらの際に併用される賦形剤としては、水：ゼラチン：乳糖、グルコース等の糖類：コーン、小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類：ステアリン酸等の脂肪酸：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩：タルク：植物油：ステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール：ガム：ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

【0012】これらのカプセル、錠剤、顆粒、粉末は一般的に1~80重量%、好ましくは1~60重量%の有効成分を含む。液状組合としては、一般に、水、生理食塩水、デキストロースまたは類似の糖類溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状組合として好ましい。

【0013】非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(1)で示される化合物は溶液を等張にするために、食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リンドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液(静脈内注射用)等が挙げられる。

これらの注射液の場合には、通常0.01~20重量%、好ましくは0.1~10重量%の有効成分を含むようになることがよい。

【0014】経口投与の液剤の場合0.01~20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップがよい。この場合の組合としては香料、シロップ、製剤学的ミセル体等の水様賦形剤を用いる。

9

【実施例】以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明する。但し、本発明は、その要旨を越えない限り、以下の実施例により何等の限定を受けるものではない。

## 【0016】

【実施例1】ヒスタミン誘発気管支いれん試験(生体気管テスト)コンツエット・レスラー(Konzeett-Rossler)法の変法(ジェイ・マルチネンツら、ブロンキアルテリアルインジェクションズ:33巻、295頁、1961年(J. Martinez et al., bronchial Arterial Injections; vol. 33, 295, (1961)), 高井正昭ら応用薬理、17巻、345頁、1979年)でヒスタミン誘発気管支いれん(収縮)に対する本発明化合物の効果を調べた。350g~600gの雄性モルモットをウレタン1.5g/Kgの腹腔内投与で麻酔後、気管および足静脈にカニューレを挿入固定した。気管カニューレに小動物用人口呼吸器(ハーバード)(Harvard)社製、1683型)および10cmの高さの水の入っているビンを介して呼吸流量計(日本光電社製、MHF-1200)を連結し呼吸量を測定した。

【0017】上記の本発明化合物をそれぞれ足静脈から1mg/Kg投与し、3分後にヒスタミン20μg/Kgを足静脈から投与し気管支いれん(収縮)を惹起させ、ヒスタミンによる気管ケイレン(収縮)に対する上記の本発明化合物の抑制率を求めた。あるいは、上記の本発明化合物をそれぞれ100mg/Kg経口投与した後、上記の手術、処置をすみやかに行ない、本発明化合物投与30分後にヒスタミン20μg/Kgを足静脈から投与し同様に抑制率を求めた。溶媒にはすべて生理食塩水を用いた。標本数はすべて3とした。結果を表1に示す。

【0018】本発明化合物は、静注あるいは経口投与において、強い気管支いれん(収縮)抑制作用を示した。その作用は、気管拡張薬アミノフィリンよりも強かった。

## 【0019】

【実施例2】ヒスタミン誘発摘出気管収縮試験(試験管内テスト)モルモットの摘出気管標本を使用する方法(薬物学実験、100-102、薬理学基礎実験法、1-31-134)で生理活性物質誘発の摘出気管収縮に対する

\*する本発明化合物の気管拡張効果を調べた。

【0020】モルモットから摘出気管標本を作り、マグヌス装置(容量20ml)につるす。栄養液は、クレブス・ヘンゼライト液で液温は37°Cに保つ。気管標本を2×10<sup>-4</sup>Mのヒスタミンで収縮させ、その収縮が安定化した後、被検物質を累積的に作用させ、その気管拡張効果を比較検討した。2×10<sup>-4</sup>Mのヒスタミンの%収縮高を100とした場合の、その収縮高を50以下にするに要する被検物質のマグヌス装置内での濃度をED<sub>50</sub>とし、これを気管拡張効果の指標とした。以上の試験による結果を表2にまとめた。

【0021】本発明化合物は、明らかな気管拡張能を示した。

## 【0022】

【実施例3】プロスタグラジン誘発摘出気管収縮試験(試験管内テスト)実施例2と同様の方法で調べた。モルモット摘出気管標本2×10<sup>-4</sup>MのプロスタグラジンF2αで収縮させ、その収縮が安定化した後、被検物質を累積的に作用させ、その気管拡張効果を比較検討した。

【0023】2×10<sup>-4</sup>MのプロスタグラジンF2αの%収縮高を100とした場合、その収縮高を50以下にするに要する被検物質のマグヌス装置内での濃度をED<sub>50</sub>とし、これを気管拡張能の指標とした。以上の試験による結果を表2にまとめた。本発明化合物は、本試験系でも、明らかな気管拡張能を示した。特に、本プロスタグラジン収縮系では、アミノフィリンよりも強い気管拡張能を示した。

## 【0024】

30

## 【実施例4】急性毒性

6週令のウイスター系雄性ラットを使用し、LD<sub>50</sub>値を求めた。被検薬物は、生理食塩水に溶解し静脈内投与した。あるいは、蒸留水に溶解し経口投与した。結果を表3に示す。

【0025】一般式(1)に示す化合物の急性値は、薬理効果発現量よりも高く、該化合物の安全性が確認された。

## 【0026】

## 【実施例5】製剤化例

## (1) 錠剤

以下の成分を含む錠剤を既知の方法により調製する。

## 成 分

(88) 塩酸塩

結晶セルロース

乳 糖

ステアリン酸マグネシウム

カルボキシメチルセルロースカルシウム

## 調製例1

20mg

30mg

73mg

2mg

5mg

## 調製例2

100mg

50mg

136mg

4mg

10mg

計 130mg 300mg

## (2) 無菌注射剤

50 以下の成分を蒸留水に溶解し、その後、水を添加し必要

11

12

な最終重量にする。この溶液2mlをアンプルに密封  
し、加熱殺菌する。

\*

成 分  
(88) 塩酸塩  
塩化ナトリウム  
蒸留水

調製例  
30mg  
16mg  
適量

全量2mlとする。

【0028】

【発明の効果】本発明の化合物は、強い気管拡張作用を  
示し、喘息病の治療および予防に抗喘息剤として有用で  
ある。

【0029】

【表1】

## 生体気管テスト

投与経路	化 合 物	気管けいれん 抑制率 (%)
静注	(1) 塩酸塩	48
静注	(88) 塩酸塩	28
静注	(88) 硫酸塩	30
静注	(91) 塩酸塩	46
静注	(94) 塩酸塩	32
静注	アミノフィリン	8
経口	(88) 塩酸塩	26
経口	(91) 塩酸塩	24

20

【0030】

【表2】

## 摘出気管テスト

化 合 物 No.	ヒスタミン収縮 ED <sub>50</sub> (μM)	プロスタグランジン収縮 ED <sub>50</sub> (μM)
(1)	2.2	2.4
(88)	2.3	2.2
(88)	3.0	4.0
(91)	2.6	3.0
(94)	1.8	2.7
アミノフィリン	2.4	240

【0031】

【表3】

化 合 物	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	I.v.	p.o.
(88) 塩酸塩	190	>1000
(91) 塩酸塩	50	>420

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 217/24		6701-4C		
401/12		8829-4C		
405/12		8829-4C		
413/12		8829-4C		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**